

## Oral pharmaceutical preparation comprising paracetamol and metoclopramide

Patent Number: EP1112737

Publication date: 2001-07-04

Inventor(s): FRANCAS GERNOT DR (DE)

Applicant(s): HENNIG ARZNEIMITTEL GMBH & CO (DE)

Requested Patent:  [EP1112737](#)

Application Number: EP20000250443 20001219

Priority Number(s): DE19991063319 19991221

IPC Classification: A61K9/20; A61K31/165

EC Classification: [A61K9/20K4B](#), [A61K31/165](#)

Equivalents:  [DE19963319](#)

Cited Documents: [US4325971](#)

### Abstract

In an oral pharmaceutical preparation (A) containing a combination of paracetamol (I) and metoclopramide (II), (I) is present in a core, (II) is present in a layer enclosing the core and (A) further contains a signaling agent (III) detectable by the sense of taste. Independent claims are included for: (i) the production of (A), by covering a (I)-containing core with a (III)-containing intermediate layer then applying a (II)-containing layer to this intermediate layer; and (ii) a pharmaceutical package containing (A) and instruction for use, indicating that (A) is sucked in the mouth until the taste of (III) is detected or terminated, after which the remainder of (A) is swallowed (optionally after chewing).

Data supplied from the esp@cenet database - I2

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Offic e ur p' n d s brev ts



(11)

EP 1 112 737 A1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
04.07.2001 Patentblatt 2001/27

(51) Int Cl.7: A61K 9/20, A61K 31/165  
// (A61K31/165, 31:165)

(21) Anmeldenummer: 00250443.9

(22) Anmeldetag: 19.12.2000

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE TR  
Benannte Erstreckungsstaaten:  
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: 21.12.1999 DE 19963319

(71) Anmelder: Hennig Arzneimittel GmbH & Co. KG  
65439 Flörsheim (DE)

(72) Erfinder: Francas, Gernot, Dr.  
67549 Worms (DE)

(74) Vertreter: Schubert, Klemens, Dr.  
Joachimstrasse 9  
10119 Berlin-Mitte (DE)

### (54) Orale pharmazeutische Zubereitung enthaltend Paracetamol und Metoclopramid

(57) Beschrieben ist eine orale pharmazeutische Zubereitung umfassend Paracetamol und Metoclopramid in Kombination, dadurch gekennzeichnet, dass Paracetamol im Kern und Metoclopramid in einer den Kern

umgebenden Schicht umfasst ist und wobei die Zubereitung weiterhin einen mit dem Geschmackssinn wahrnehmbaren Signalstoff umfasst.

Derartige Zubereitungen sind in hervorragender Weise zur Behandlung von Migräne geeignet.

EP 1 112 737 A1

**B schreibung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine orale pharmazeutische Zubereitung umfassend Paracetamol und Metoclopramid in Kombination.

[0002] Die Verwendung von Paracetamol und Metoclopramid in Form von Oralia ist beispielsweise bekannt aus EP-0 011 490 oder EP-0 011 489. Hierbei werden Tabletten oder Brausepulver beschrieben, welche beide Wirkstoffe in einer innigen Vermischung enthalten.

[0003] Ausgehend von der Beobachtung, dass zu Beginn der Migräne-Attacke die Magenperistaltik vermindert ist, weisen derartige Oralia jedoch den Nachteil auf, dass die gewünschte prokinetische Wirkung von Metoclopramid nicht vollständig zum Tragen kommt und damit die Resorption von Paracetamol nicht ausreichend verbessert wird. Daher hat es sich bewährt, Paracetamol erst nach der vorherigen Gabe von Metoclopramid, vorzugsweise in einem Abstand von ca. 20 Minuten, zu applizieren. Dieses Vorgehen weist jedoch Complianceprobleme auf, da der Patient sich nicht immer strikt an die Applikationsvorschrift hält. Dies führt seinerseits zu einer verminderten Wirksamkeit des Paracetamols bzw. zu stärkeren Nebenwirkungen.

[0004] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine oral anwendbare pharmazeutische Zubereitung zu schaffen, welche die Nachteile der herkömmlichen Medikation überwindet.

[0005] Die Aufgabe wird dadurch gelöst, dass eine orale pharmazeutische Zubereitung umfassend Paracetamol und Metoclopramid in Kombination zur Verfügung gestellt wird, wobei Paracetamol im Kern und Metoclopramid in einer den Kern umgebenden Schicht umfasst ist und wobei die Zubereitung weiterhin einen mit dem Geschmackssinn wahrnehmbaren Signalstoff umfasst.

[0006] Erfindungsgemäß bevorzugt ist es dabei, dass der Signalstoff in einer Zwischenschicht zwischen Kern und der Metoclopramid umfassenden Schicht vorhanden ist.

[0007] Vorzugsweise ist es erfindungsgemäß vorgesehen, daß der Signalstoff aus pharmazeutisch unbekannten süß-, bitter-, sauer-, scharf-, etherisch-, aromatisch- oder salzigschmeckenden Geschmacksstoffen ausgewählt ist. Erfindungsgemäß ist es insbesondere dabei bevorzugt, dass der Geschmacksstoff eine Säure, ganz vorzugsweise eine Fruchtsäure, ist.

[0008] Die Zwischenschicht der erfindungsgemäß oralen pharmazeutische Zubereitung ist vorzugsweise ein dünn- oder dickschichtiger Überzug oder ein aufgepresster Mantel.

[0009] Erfindungsgemäß sind vorzugsweise zwischen dem Kern und der Metoclopramid umfassenden Schicht und/oder auf dieser Schicht weitere Schichten vorhanden.

[0010] Erfindungsgemäß bevorzugt ist es ferner, dass der Kern der erfindungsgemäß oralen pharmazeuti-

schen Zubereitung eine Kautablette ist und/oder daß das Paracetamol in mikroverkapselfter und/oder pellierter Form im Kern vorliegt.

[0011] Weiterhin ist es erfindungsgemäß bevorzugt, daß die Metoclopramid umfassende Schicht ein dünn- und dickschichtiger Überzug ist oder in Form eines Tablettmantels vorliegt.

[0012] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäß oralen pharmazeutischen Zubereitung, wobei man einen Paracetamol umfassenden Kern mit einer den Signalstoff umfassenden Zwischenschicht überzieht und auf diese Zwischenschicht eine Metoclopramid umfassende Schicht aufbringt.

[0013] Alternativ kann man auf einen Paracetamol und den Signalstoff umfassenden Kern direkt eine Metoclopramid umfassende Schicht aufbringen.

[0014] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch eine pharmazeutische Packung umfassend eine erfindungsgemäß orale pharmazeutische Zubereitung und einen Verwendungshinweis, wonach die orale pharmazeutische Zubereitung solange im Mund zu lutschen ist, bis der Signalstoff wahrgenommen wird oder dessen Wahrnehmung endet und worauf die verbleibende Zubereitung dann zu Schlucken ist, wobei gegebenenfalls zuvor die Zubereitung zu zerkaufen ist.

[0015] Paracetamol (CAS-Registernummer: 103-90-2) ist der internationale Freiname (INN) für das antipyretisch und schwach analgetisch wirkende 4-Acetylaminophenol (auch 4-Hydroxyacetanilid oder Acetaminophen). Paracetamol hat die Summenformel  $C_8H_{10}NO_2$ , die Molmasse 151, 16 und bildet monokline Prismen mit einem Schmelzpunkt von 167-169 °C und einer Dichte von 1,293, ist leicht löslich in heißem Wasser und in Ethanol.

[0016] Metoclopramid (CAS-Registernummer: 364-62-5) ist der internationale Freiname (INN) für das Antiemetikum/Prokinetikum 4-Amino-5-chlor-N-[2-(diethylamino)-ethyl]-2-methoxybenzamid mit der Summenformel  $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$ , und der Molmasse 299,80. Verwendet wird meist Metoclopramid Monohydrochlorid (CAS-Registernummer: 7232-21-5) mit einem Schmelzpunkt von 182,5-184 °C, einem weißen, kristallinen Pulver, löslich in Wasser (1:0,7) und Ethanol (1:3) und das Metoclopramid Dihydrochlorid (CAS-Registernummer: 2576-84-3), Schmp. 145 °C (Zers.).

[0017] Die Herstellung der erfindungsgemäß oralen pharmazeutischen Zubereitungen ist an sich bekannt und in den dem Fachmann bekannten Handbüchern beschrieben, beispielsweise Hager's Handbuch (5.) 2, 622-1045; List et al., Arzneiformenlehre, Stuttgart: Wiss. Verlagsges. 1985; Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Stuttgart: Thieme 1991; Ullmann's Enzyklopädie (5.) A 19, 241-271; Voigt, Pharmazeutische Technologie, Berlin: Ullstein Mosby 1995.

[0018] Die erfindungsgemäß orale pharmazeutische Zubereitung kann in unterschiedlichen Ausführungsformen vorliegen, welche alle zum Umfang der

vorliegenden Erfindung gehören.

[0019] Der das Paracetamol enthaltende Kern kann in Form einer Kautablette ausgestaltet werden. Derartige Formen, bei denen für die Applikation auf die zusätzliche Einnahme von Wasser verzichtet werden kann, eignen sich in besonderer Weise für die Kupierung von plötzlich oder auf Reisen auftretenden Migräneanfällen.

[0020] Zur besonders schonenden Applikation von Paracetamol ist dieser Wirkstoff im Kern in mikroverkapselter oder pelletierter Form vorhanden. Dabei kann auch die Abgabe des Wirkstoffes über einen längeren Zeitraum in Form einer verzögerten Wirkstofffreisetzung erfolgen.

[0021] In weiteren Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung kann der Signalstoff auch im Kern oder in der Metoclopramid umfassenden Schicht enthalten sein. Bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Arzneiform hat der Anwender dann darauf zu achten, daß ein bestimmter Signalstoff, beispielsweise ein Vanillearoma verschwindet. In diesem Falle ist der Geschmacksstoff in der Umhüllung enthalten und das Nachlassen des Geschmacks zeigt dem Verwender an, dass nunmehr der Rest der Zubereitung zu schlucken ist.

[0022] Umgekehrt kann auch ein unangenehmer Bitterstoff wie Chinin im Kern enthalten sein, wenn dieser Kern beispielsweise zusätzlich mikroverkapseltes Paracetamol enthält. In diesem Falle wird der Verwender den Kern sogleich verschlucken, unter Trinken von Wasser und somit die Wirkung des Paracetamols einleiten.

[0023] Ist dagegen der Kern als Kautablette ausgestaltet, so kann ein angenehm empfundener Geschmacksstoff verwendet werden und dieser direkt dem Kern beigegeben werden. In diesem Falle wird der Kern bei Erreichen des angenehmen Geschmacks zerkaus und dann ohne Trinken von Wasser geschluckt.

[0024] Allerdings kann der Kern auch mit einer oder mehreren weiteren Schichten umhüllt, ummantelt und/oder überzogen sein. Dabei kann der Signalstoff in jeder beliebigen Schicht enthalten sein.

[0025] Die den Kern umgebende Schicht, welche das Metoclopramid enthält ist vorzugsweise derart ausgestaltet, dass zwischen dem Ablutschen der Metoclopramidschicht und dem Schlucken des Paracetamolkerns ein Zeitraum von vorzugsweise 20 Minuten liegt.

[0026] Alternativ kann man auch die Abgabe des applizierten Paracetamols so steuern, dass die Wirkstofffreisetzung nach 20 Minuten beginnt.

[0027] Dem Fachmann ist bekannt, wie derartige Überzüge, Umhüllungen und/oder Ummantelungen beziehungsweise verzögerte Wirkstofffreisetzungen herzustellen sind.

[0028] Zum Umfang der vorliegenden Erfindung gehören auch Zubereitungen, welche mehrere und auch verschiedene Signalstoffe in unterschiedlichen Schichten der erfindungsgemäßen oralen pharmazeutischen Zubereitungen enthalten können.

[0029] Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Er-

findung:

Beispiel 1

5 [0030] Tablette mit Filmüberzug und Zwischenschicht mit Signalstoff und Schluckkern

Zusammensetzung des Schluckkerns:		
10	Paracetamol	500,00 mg
	Povidon	20,00 mg
	Sorbitol	7,00 mg
	Hochdisperses Siliciumdioxid	2,00 mg
15	Vorverkleisterte Stärke	40,00 mg
	Crosscarmellose-Natrium	13,30 mg
	Carmellose-Natrium	20,05 mg
	Mikrokristalline Cellulose	41,00 mg
20	Magnesiumstearat	2,00 mg

Zwischenschicht:		
25	Zitronensäure	1,00 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	8,00 mg
	Macrogol 400	1,20 mg

Filmüberzug:		
30	Metoclopramid	5,00 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	16,00 mg
	Macrogol 400	2,50 mg
35	Titandioxid	3,00 mg
	Talkum	3,00 mg

Herstellung:

40 [0031] Paracetamol und Hochdisperses Siliciumdioxid werden im Zwangsmischer mit einer Lösung aus Povidon und Sorbitol granuliert. Das Granulat wird getrocknet, gesiebt, mit Hochdispersem Siliciumdioxid, Vorverkleisterte Stärke, Crosscarmellose-Natrium, Carmellose-Natrium und Mikrokristalline Cellulose vermischt, anschließend mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt.

45 [0032] Die Tabletten werden zuerst mit der Zwischenschicht aus Zitronensäure und Macrogol 400, danach mit dem Filmüberzug aus Metoclopramid, Hydroxypropylmethylcellulose, Macrogol 400, Titandioxid und Talkum überzogen.

Beispiel 2

55 [0033] Tablette mit Filmüberzug, Zwischenschicht mit Signalstoff und Kaukern

Zusammensetzung des Kaukerns:	
Paracetamol	500,00 mg
Povidon	20,00 mg
Sorbitol	270,00 mg
Macrogol 6000	8,00 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4,00 mg

5

Filmüberzug:	
Metoclopramid	5,00 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	16,00 mg
Macrogol 400	2,50 mg
Titandioxid	3,00 mg
Talkum	3,00 mg

6

10 Herstellung:

[0037] Paracetamol, Weinsäure und Hochdisperses Siliciumdioxid werden im Zwangsmischer mit einer Lösung aus Povidon und Sorbitol granuliert. Das Granulat wird getrocknet, gesiebt, mit Hochdispersem Siliciumdioxid, Vorverkleisterte Stärke, Crosscarmellose-Natrium, Carmellose-Natrium und Mikrokristalline Cellulose vermischt, anschließend mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt.

[0038] Die Tabletten werden mit einem Filmüberzug aus Metoclopramid, Hydroxypropylmethylcellulose, Macrogol 400, Titandioxid und Talkum überzogen.

Zwischenschicht:	
Weinsäure	1,00 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	8,00 mg
Macrogol 400	1,20 mg

Filmüberzug:	
Metoclopramid	5,00 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	16,00 mg
Macrogol 400	2,50 mg
Titandioxid	3,00 mg
Talkum	3,00 mg

25

Herstellung:

[0034] Paracetamol, Povidon, Sorbitol, Macrogol 6000 und Hochdisperses Siliciumdioxid werden in einem Faßmischer homogenisiert und direkt zu Tabletten verpreßt.

[0035] Die Tabletten werden zuerst mit der Zwischenschicht aus Weinsäure, Hydroxypropylmethylcellulose und Macrogol 400, danach mit dem Filmüberzug aus Metoclopramid, Hydroxypropylmethylcellulose, Macrogol 400, Titandioxid und Talkum überzogen.

Beispiel 3

[0036] Tablette mit Filmüberzug und Schluckkern mit Signalstoff

Zusammensetzung des Kerns:	
Paracetamol	500,00 mg
Povidon	20,00 mg
Sorbitol	7,00 mg
Weinsäure	5,00 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	2,00 mg
Vorverkleisterte Stärke	40,00 mg
Crosscarmellose-Natrium	13,30 mg
Carmellose-Natrium	20,05 mg
Mikrokristalline Cellulose	41,00 mg
Magnesiumstearat	2,00 mg

30

Zusammensetzung des Kerns:

Paracetamol	500,00 mg
Weinsäure	20,00 mg
Povidon	20,00 mg
Sorbitol	270,00 mg
Macrogol 6000	8,00 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4,00 mg

35

Filmüberzug:

Metoclopramid	5,00 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	16,00 mg
Macrogol 400	2,50 mg
Titandioxid	3,00 mg
Talkum	3,00 mg

45

Herstellung:

[0040] Paracetamol, Weinsäure, Povidon, Sorbitol, Macrogol 6000 und Hochdisperses Siliciumdioxid werden in einem Faßmischer homogenisiert und direkt zu Tabletten verpreßt.

[0041] Die Tabletten werden mit dem Filmüberzug aus Metoclopramid, Hydroxypropylmethylcellulose, Macrogol 400, Titandioxid und Talkum überzogen.

Beispiel 5

[0042] Manteltablette mit Schluckkern, der Signalstoff enthält

Zusammensetzung des Kerns:	
Paracetamol	500,00 mg
Weinsäure	5,00 mg
Povidon	20,00 mg
Maisstärke	31,20 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	1,60 mg
Magnesiumstearat	2,60 mg

Mantel:	
Metoclopramid	5,00 mg
Lactose-Monohydrat, tabletterbar	50,00 mg
Mikrokristalline Cellulose	150,00 mg
Maisstärke	45,00 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	0,50 mg
Magnesiumstearat	1,25 mg

Herstellung:

[0043] Paracetamol, Weinsäure und Maisstärke werden im Zwangsmischer mit einer Lösung aus Povidon granuliert. Das Granulat wird getrocknet, gesiebt und mit Magnesiumstearat und Hochdispersem Siliciumdioxid vermischt und zu Tabletten verpreßt.

[0044] Metoclopramid, Lactose-Monohydrat, tabletterbar, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke und Hochdisperses Siliciumdioxid werden in einem Faßmischer homogenisiert, mit Magnesiumstearat vermischt und als Mantel direkt auf die bereits vorhandenen Kerne gepréßt.

Beispiel 6

[0045] Manteltablette mit signalstoffhaltigem Kaukern

Zusammensetzung des Kerns:	
Paracetamol	500,00 mg
Weinsäure	20,00 mg
Povidon	20,00 mg
Sorbitol	270,00 mg
Macrogol 6000	8,00 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	4,00 mg

Mantel:	
Metoclopramid	5,00 mg
Lactose-Monohydrat, teblettierbar	72,10 mg
Mikrokristalline Cellulose	216,40 mg

(fortgesetzt)

Mantel:	
Maisstärke	64,90 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	0,72 mg
Magnesiumstearat	1,80 mg

Herstellung:

[0046] Paracetamol, Weinsäure, Povidon, Sorbitol, Macrogol 6000 und Hochdisperses Siliciumdioxid werden in einem Faßmischer homogenisiert und direkt zu Tabletten verpreßt.

[0047] Metoclopramid, Lactose-Monohydrat, tabletterbar, Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke und Hochdisperses Siliciumdioxid werden in einem Faßmischer homogenisiert, mit Magnesiumstearat vermischt und als Mantel direkt auf die bereits vorhandenen Kerne gepréßt.

Beispiel 7

[0048] Tablette mit Schluckkern aus überzogenen signalstoffhaltigen Pellets und mit Filmüberzug

Zusammensetzung des Kerns:	
Paracetamol	500,00 mg
Weinsäure	5,00 mg
Povidon	20,00 mg
Sorbitol	7,00 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	2,00 mg
Eudragit RL Feststoff	20,00 mg
Vorverkleisterte Stärke	40,00 mg
Croscarmellose-Natrium	13,30 mg
Carmellose-Natrium	20,05 mg
Mikrokristalline Cellulose	41,00 mg
Magnesiumstearat	2,00 mg

Filmüberzug:

Metoclopramid	5,00 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	16,00 mg
Macrogol 400	2,50 mg
Titandioxid	3,00 mg
Talkum	3,00 mg

Herstellung:

[0049] Paracetamol und Hochdisperses Siliciumdioxid werden im Zwangsmischer mit einer Lösung aus Povidon und Sorbitol granuliert. Das Granulat wird gerundet und mit Eudragit RL 12,5 überzogen, getrocknet und mit Vorverkleisterter Stärke, Croscarmellose-Natrium, Carmellose-Natrium und Mikrokristalline Cellulo-

se vermischt, anschließend mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt.

[0050] Die Tabletten werden danach mit dem Filmüberzug aus Metoclopramid, Hydroxypropylmethylcellulose, Macrogol 400, Titandioxid und Talkum überzogen.

#### Beispiel 8

[0051] Tablette mit Schluckkern aus überzogenen signalstoffhaltigen Pellets, mit signalstoffhaltiger Zwischenschicht und Filmüberzug

Zusammensetzung des Kerns:	
Paracetamol	500,00 mg
Weinsäure	5,00 mg
Povidon	20,00 mg
Sorbitol	7,00 mg
Hochdisperses Siliciumdioxid	2,00 mg
Eudragit RL Feststoff	20,00 mg
Vorverkleisterte Stärke	40,00 mg
Crosscarmellose-Natrium	13,30 mg
Carmellose-Natrium	20,05 mg
Mikrokristalline Cellulose	41,00 mg
Magnesiumstearat	2,00 mg

Zwischenschicht:	
Weinsäure	1,00 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	8,00 mg
Macrogol 400	1,00 mg

Filmüberzug:	
Metoclopramid	5,00 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	16,00 mg
Macrogol 400	2,50 mg
Titandioxid	3,00 mg
Talkum	3,00 mg

#### Herstellung:

[0052] Paracetamol und Hochdisperses Siliciumdioxid werden im Zwangsmischer mit einer Lösung aus Povidon und Sorbitol granuliert. Das Granulat wird gerundet und mit Eudragit RL 12,5 überzogen, getrocknet und mit Vorverkleisterte Stärke, Crosscarmellose-Natrium, Carmellose-Natrium und Mikrokristalline Cellulose vermischt, anschließend mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt.

[0053] Die Tabletten werden zuerst mit der Zwischenschicht aus Weinsäure, Hydroxypropylmethylcellulose und Macrogol 400, danach mit dem Filmüberzug aus Metoclopramid, Hydroxypropylmethylcellulose, Macro-

gol 400, Titandioxid und Talkum überzogen.

#### Beispiel 9

[0054] Tablette mit Schluckkern aus mikroverkapseltem Paracetamol und Signalstoff, mit Filmüberzug

Zusammensetzung des Kerns:		
Paracetamol	500,00 mg	
Sorbitol	7,00 mg	
Eudragit RL Feststoff	20,00 mg	
Weinsäure	5,00 mg	
Hochdisperses Siliciumdioxid	2,00 mg	
Povidon	20,00 mg	
Vorverkleisterte Stärke	40,00 mg	
Crosscarmellose-Natrium	13,30 mg	
Carmellose-Natrium	20,05 mg	
Mikrokristalline Cellulose	41,00 mg	
Magnesiumstearat	2,00 mg	

Filmüberzug:		
Metoclopramid	5,00 mg	
Hydroxypropylmethylcellulose	16,00 mg	
Macrogol 400	2,50 mg	
Titandioxid	3,00 mg	
Talkum	3,00 mg	

#### Herstellung:

[0055] Paracetamol, Sorbitol und Eudragit RL 12,5 werden mikroverkapselt und in einem Faßmischer mit Weinsäure, Povidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Vorverkleisterte Stärke, Crosscarmellose-Natrium, Carmellose-Natrium und Mikrokristalline Cellulose vermischt, anschließend mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt.

[0056] Die Tabletten werden mit einem Filmüberzug aus Metoclopramid, Hydroxypropylmethylcellulose, Macrogol 400, Titandioxid und Talkum überzogen.

#### Beispiel 10

[0057] Tablette mit Schluckkern aus mikroverkapseltem Paracetamol, mit Zwischenschicht mit Signalstoff und Filmüberzug

Zusammensetzung des Kerns:		
Paracetamol	500,00 mg	
Sorbitol	7,00 mg	
Eudragit RL Feststoffe	20,00 mg	
Hochdisperses Siliciumdioxid	2,00 mg	
Povidon	20,00 mg	

(fortgesetzt)

**Zusammensetzung des Kerns:**

Vorverkleisterte Stärke	40,00 mg
Crosscarmellose-Natrium	13,30 mg
Carmellose-Natrium	20,05 mg
Mikrokristalline Cellulose	41,00 mg
Magnesiumstearat	2,00 mg

**Zwischenschicht:**

Weinsäure	1,00 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	8,00 mg
Macrogol 400	1,20 mg

**Filmüberzug:**

Metoclopramid	5,00 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	16,00 mg
Macrogol 400	2,50 mg
Titandioxid	3,00 mg
Talkum	3,00 mg

**Herstellung:**

[0058] Paracetamol, Sorbitol und Eudragit RL 12,5 werden mikroverkapselt und in einem Faßmischer mit Povidon, Hochdispersem Siliciumdioxid, Vorverkleisterter Stärke, Crosscarmellose-Natrium, Carmellose-Natrium und Mikrokristalline Cellulose homogenisiert, anschließend mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt.

[0059] Die Tabletten werden zuerst mit der Zwischenschicht aus Weinsäure, Hydroxypropylmethylcellulose und Macrogol 400, danach mit dem Filmüberzug aus Metoclopramid, Hydroxypropylmethylcellulose, Macrogol 400, Titandioxid und Talkum überzogen.

**Patentansprüche**

1. Orale pharmazeutische Zubereitung umfassend Paracetamol und Metoclopramid in Kombination, dadurch gekennzeichnet, dass Paracetamol im Kern und Metoclopramid in einer den Kern umgebenden Schicht umfasst ist und wobei die Zubereitung weiterhin einen mit dem Geschmackssinn wahrnehmbaren Signalstoff umfasst.
2. Orale pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Signalstoff in einer Zwischenschicht zwischen Kern und der Metoclopramid umfassenden Schicht vorhanden ist.

3. Orale pharmazeutische Zubereitung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Signalstoff aus pharmazeutisch unbedenklichen süß-, bitter-, sauer-, scharf-, ätherisch-, aromatisch- oder salzgeschmeckenden Geschmacksstoffen ausgewählt ist.
4. Orale pharmazeutische Zubereitung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Geschmacksstoff eine Säure, vorzugsweise eine Fruchtsäure, ist.
5. Orale pharmazeutische Zubereitung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zwischenschicht ein dünn- oder dickschichtiger Überzug oder ein aufgepresster Mantel ist.
6. Orale pharmazeutische Zubereitung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen dem Kern und der Metoclopramid umfassenden Schicht und/oder auf dieser Schicht weitere Schichten vorhanden sind.
7. Orale pharmazeutische Zubereitung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Kern eine Kautablette ist und/oder das Paracetamol in mikroverkapselter oder pelletierter Form im Kern vorliegt.
8. Orale pharmazeutische Zubereitung gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Metoclopramid umfassende Schicht ein dünnoder dickschichtiger Überzug ist oder in Form eines Tablettenmantels vorliegt.
9. Orale pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Signalstoff in der Paracetamol umfassenden Schicht ist.
10. Verfahren zur Herstellung einer oralen pharmazeutischen Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Paracetamol umfassenden Kern mit einer den Signalstoff umfassenden Zwischenschicht überzieht und auf diese Zwischenschicht eine Metoclopramid umfassende Schicht auf bringt.
11. Pharmazeutische Packung umfassend eine orale pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1 und einen Verwendungshinweis, wonach die orale pharmazeutische Zubereitung solange im Mund zu lutschen ist, bis der Signalstoff wahrgenommen wird oder dessen Wahrnehmung endet und worauf die verbleibende Zubereitung dann zu Schlucken ist, wobei gegebenenfalls zuvor die Zubereitung zu zerkaufen ist.



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 00 25 0443

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrift Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.C1.7)
A,D	US 4 325 971 A (POYSER ROBERT H ET AL) 20. April 1982 (1982-04-20) * das ganze Dokument *	1-11	A61K9/20 A61K31/165 //(A61K31/165, 31:165)
A	BECKER A., BERNER G., LEUSCHNER F., VÖGTLE-JUNKERT U.: "Pharmakokinetische aspekte zur kombination von metoclopramid und paracetamol" ARZNEIMITTELFORSCHUNG, Bd. 42, Nr. 4, 1992, Seiten 552-555, XP000926413 * Zusammenfassung *	1-11	
A	MATTS S.G., BOSTON P.F: "Paracetamol plus metoclopramide ('Paramax') as an adjunct analgesic in the treatment of arthritis" CURRENT MEDICAL RESEARCH AND OPINION, Bd. 8, Nr. 8, 1983, Seiten 547-552, XP000926422 * Zusammenfassung *	1-11	
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.C1.7)
			A61K
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	8. Mai 2001	Muller, S	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmelde datum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 00 25 0443

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.  
 Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

08-05-2001

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4325971 A	20-04-1982	AT 1734 T	15-11-1982
		AU 528098 B	14-04-1983
		AU 5268879 A	22-05-1980
		CA 1135189 A	09-11-1982
		DE 2963990 D	09-12-1982
		EP 0011490 A	28-05-1980
		IE 48878 B	12-06-1985
		JP 1507942 C	26-07-1989
		JP 55072117 A	30-05-1980
		JP 63057405 B	11-11-1988
		NZ 192108 A	09-03-1982
		US 4380540 A	19-04-1983
		ZA 7906154 A	26-11-1980

EPO-ORM-P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

THIS PAGE BLANK (USPTO)